



FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

**ESTRATEGIAS PARA LA PREVENCIÓN DE LA
DIABETES**

Autora: Inés Dieste Muñoz

Tutora: Juana Benedí González

Convocatoria: Febrero 2017

RESUMEN:

La diabetes es una enfermedad crónica caracterizada por la presencia de niveles altos de glucosa en sangre debido a defectos en la capacidad de producir o utilizar insulina.

Existen diferentes tipos de diabetes. Los principales son:

Diabetes tipo 1 (DM1): también llamada insulino dependiente, juvenil o de inicio en la infancia, se caracteriza por una producción deficiente de insulina y requiere la administración diaria de esta hormona.¹ Se desconoce aún la causa de la DM1 y no se puede prevenir con el conocimiento actual.

Diabetes tipo 2 (DM2): también llamada no insulino dependiente o de inicio en la edad adulta, se debe a una utilización ineficaz de la insulina.¹ Este tipo representa la mayoría de los casos mundiales y se debe en gran medida a un peso corporal excesivo y a la inactividad física.

Los síntomas pueden ser similares a los de la DM1, pero a menudo menos intensos. En consecuencia, la enfermedad puede diagnosticarse cuando ya tiene varios años de evolución y ya han aparecido complicaciones. Hasta hace poco, este tipo de diabetes sólo se observaba en adultos, pero en la actualidad también se está manifestando en niños. Es la más frecuente y puede suponer un 90% de los casos de DM. En esta última nos centraremos en este ensayo.

La DM2 se ha convertido en uno de los problemas sanitarios más graves de nuestro tiempo. Sus proporciones son ya epidémicas, se estima que actualmente existen 246 millones de personas afectadas en todo el planeta, una cifra que puede llegar a los 380 millones en el año 2025 si se cumplen las últimas predicciones.² Durante la próxima década, las complicaciones macro y microvasculares derivadas de esta enfermedad se convertirán en una amenaza importante para la salud pública en todo el mundo, con enormes costos económicos y sociales.

En esta enfermedad se están produciendo avances constantemente, tanto en el diagnóstico como en lo que se refiere a su manejo y tratamiento. Los cambios en los criterios diagnósticos, la comercialización de nuevos fármacos para el control glucémico y la continua publicación de nuevos estudios sobre la eficacia del control de los factores de riesgo, permiten elaborar sistemas de prevención y control enfocados a la

población de riesgo y de esta manera reducir la morbimortalidad.

En este trabajo se revisan los factores de riesgo, así como las estrategias de prevención, y algunos estudios que confirman la eficacia de la toma de medidas para evitar padecer DM y otras complicaciones asociadas a ciertos estilos de vida que más adelante repasaremos. También hablaré brevemente de los nuevos fármacos comercializados recientemente, así como se mencionarán, cuáles son las estrategias de investigación en las que se está trabajando para el desarrollo de nuevos fármacos con menos efectos secundarios y cuyo principal objetivo será la disminución del peso corporal y la protección cardiovascular.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES:

La DM2 es una compleja alteración metabólica caracterizada por una combinación de resistencia a la insulina y/o alteración en la secreción de esta. Ambos mecanismos tienen una base genética múltiple (asociación de diferentes polimorfismos), y un componente ambiental (obesidad abdominal, sedentarismo, etc.). También participan en el desarrollo de la diabetes, diversas alteraciones hormonales, como la reducción de hormonas con acción incretina y el aumento de la secreción de glucagón.³

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) el número de personas con diabetes en el mundo se ha incrementado como resultado del cambio del estilo de vida, en concreto, de 1980 a 2014 pasó de 108 a 422 millones y se estima que para el 2030 haya 366 millones.⁴

La diabetes se asocia a elevada mortalidad y comorbilidades: es una importante causa de ceguera, insuficiencia renal, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y amputación de los miembros inferiores.

La principal causa de muerte en esta patología es la enfermedad macrovascular, que representa al menos dos tercios de la mortalidad.⁵ Se estima que en 2012 la diabetes fue la causa directa de 1,5 millones de muertes, y que otros 2,2 millones de muertes eran atribuibles a la hiperglucemia.⁴ Según proyecciones de la OMS, si todo sigue igual, la diabetes será la séptima causa de mortalidad en 2030.⁵

Centrándonos en España, la DM2 tiene una prevalencia del 13,8 % y de estos casi la mitad (6 %) no sabe que padece la enfermedad.² Esto, junto con el hecho de que tiene un período asintomático bastante largo, durante el cual se desarrollarán complicaciones específicas tales como la nefropatía o la retinopatía diabética, hace que la mayoría de las guías y grupos de expertos recomienden un cribado oportunista y sea esencial un diagnóstico precoz y cambios en el estilo de vida a tiempo.⁶

Constantemente se están produciendo avances, tanto en el diagnóstico como en su manejo y tratamiento, incorporando nuevas opciones como modificaciones de las terapias ya conocidas y la aparición de nuevas familias de fármacos con diferentes mecanismos de acción. La continua publicación de nuevos estudios sobre la eficacia del control de los factores de riesgo necesitan ser evaluados y en algunos casos incorporados a la práctica clínica por los profesionales responsables de la atención a este tipo de pacientes.⁷

La atención eficiente de los pacientes diabéticos o predispuestos a serlo implica un trabajo coordinado y multidisciplinar con la participación de la atención primaria y especializada.

OBJETIVOS:

El objetivo principal de este trabajo es realizar una revisión sobre un problema de salud pública a nivel mundial como es la diabetes, poniendo especial énfasis en su prevención. Para ello se identifican los factores de riesgo, se revisa la adopción de criterios para un diagnóstico precoz y se proponen los posibles protocolos y formas de actuación para su prevención. También se pretende aumentar la concienciación sobre la importancia de la diabetes y sus complicaciones y promover un mayor control en la población. Por último se revisarán las nuevas dianas terapéuticas que van a permitir evitar las graves complicaciones de esta enfermedad a largo plazo.

METODOLOGÍA:

Se ha realizado un proceso de documentación y revisión bibliográfica a través de PubMed. También se obtuvo información de agencias y asociaciones como la American Diabetes Association (ADA), International Diabetes Federation (IDF), Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), etc. Además, se consultó en guías como Guía Práctica de Atención Farmacéutica al Paciente Diabético y en artículos científicos relacionados con los temas desarrollados.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

Dentro del abordaje de la prevención de la DM2, se ha de tener en cuenta que en su desarrollo intervienen diversos factores de riesgo y una estrategia clave para la reducción de estos radica en la mejor comprensión de términos como:

- CUARTETO MORTAL O SÍNDROME METABOLICO (SM) es un grupo de condiciones que predisponen a desarrollar una enfermedad cardíaca y DM2. Estas condiciones son: hipertensión arterial, hiperglucemia, hipertrigliceridemia, bajos niveles sanguíneos de HDL (High density lipoprotein) y exceso de grasa alrededor de la cintura.⁸ Los pacientes que tienen síndrome metabólico rara vez presentan síntomas.⁹

Hay diferentes criterios para su definición y diagnóstico, el más utilizado es el del *The National Cholesterol Education program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP-III)*.¹⁰

Recientemente se ha reconocido que el SM es un buen método para identificar a los sujetos con alto riesgo para la DM2 y la enfermedad cardiovascular. La combinación de la ITG (Impaired Glucose tolerance) y los criterios del ATP-III permite detectar hasta el 70% de estos.¹¹

La presencia de SM en pacientes con DM2 multiplica por cinco el riesgo cardiovascular y coronario.¹² Por ello y por la alta prevalencia de DM2 asociada con este síndrome, se hace necesario realizar un diagnóstico precoz.¹³

- **PREDIABETES**, es una condición en la que los niveles de glucosa en la sangre son más altos de lo normal, pero no lo suficientemente altos para un diagnóstico de diabetes, por ello también se denomina tolerancia alterada a la glucosa (IGT) o glucosa en ayunas alterada (IFG), dependiendo de la prueba utilizada para medir los niveles de glucosa en la sangre. La prediabetes es un factor de riesgo para la DM2 y las enfermedades cardiovasculares. Entre un 5 y un 10 % de las personas prediabéticas desarrollará DM2 cada año, y el 70 % la desarrollará a lo largo de su vida.

Según el estudio *Di@bet.es*, alrededor del 15 % de la población española pertenece a uno de los dos grupos conocidos como estados prediabéticos. Sin embargo, es posible retroceder de un estado prediabético a la normalidad. Se ha demostrado que durante un período de 3-5 años, alrededor del 25 % de los individuos progresa a DM2, el 25 % retorna a un estado normal de tolerancia a la glucosa y el 50 % permanece en el estado prediabético.¹⁴


La American Diabetes Association recomienda que las pruebas para detectar la prediabetes y la DM2 sean consideradas en adultos sin síntomas que tengan sobrepeso u obesidad y tengan uno o más factores de riesgo adicionales para la diabetes:¹⁵

Diagnóstico

El punto de partida para enfrentarse a la diabetes es un diagnóstico precoz ya que cuanto más tiempo se tarda en diagnosticar, peores pueden ser las consecuencias para la salud y no se podrá prevenir la morbilidad y mortalidad prematura asociadas. Se calcula que al menos el 50% está sin diagnosticar; de ahí la importancia del cribado de la población.¹⁶

Por su aceptabilidad, bajo costo y sencillez, la glucosa plasmática preprandial es la prueba de elección para la detección de DM 2.¹⁷

Tabla 1.- Criterios diagnósticos de diabetes y prediabetes.¹⁷

CRITERIOS	PREDIABETES	DM 2
• HbA1c ¹ ≥	6-6,4 %*	≥ 6,5 %
• Glucemia basal en ayunas	110-125 mg/dl**	≥ 126 mg/dl
• Glucemia a las 2 horas del TTOG ²	140-199 mg/dl	≥ 200 mg/dl  2 determinaciones en días distintos con cualquiera de los 3 criterios anteriores permiten establecer el diagnóstico

* La American Diabetes Association (ADA) recomienda un valor del 5,7 % para el diagnóstico de prediabetes, mientras que el National Institute for Health on Care Excellence y el grupo de trabajo de la Sociedad Española de Diabetes recomiendan el 6 % (límite superior de la normalidad para valores de HbA1c normalizados DCCT-NGSP).

** La ADA recomienda un valor de 100 mg/dl como límite superior de la normalidad.

Factores de riesgo modificables:

• **OBESIDAD:** El aumento de prevalencia de la DM2 se atribuye principalmente al envejecimiento y al aumento de prevalencia de obesidad, esta última aún moderada triplica el riesgo de padecer DM en edades medias de la vida.²¹ La mortalidad aumenta cuando el índice de masa corporal o IMC supera 25 o 27 kg/m² según diferentes estudios. Este incremento de mortalidad está fundamentalmente relacionado con

¹ HbA1c: hemoglobina glucosilada

² TTOG: test de tolerancia oral a la glucosa

problemas cardiovasculares, favorecidos a su vez en el paciente obeso por la coexistencia de otros factores de riesgo cardiovascular (DM, HTA, hiperlipemia). Una vez manifiestan la DM, los pacientes diabéticos obesos tienen un riesgo de mortalidad por DM mayor que los delgados y una pérdida de peso en dichos pacientes se asocia a una reducción del 25% en la mortalidad en un seguimiento de 12 años como el que hicieron Williamson y cols.^{18,19}

En el Nurses' Health Study, el riesgo relativo (RR) ajustado por edad para DM fue 6,1 veces mayor para las mujeres con IMC >35 kg/m² que para aquellas con IMC < 22 kg/m². Igualmente, un aumento de 1 cm en el perímetro de cintura eleva el riesgo de DM2 y de glucemia basal alterada en un 3,5 y un 3,2 %, respectivamente.

- Otros componentes implicados son FACTORES DIETÉTICOS como las ingestas inadecuadas ricas en grasas y proteínas, pobres en fibra y carbohidratos complejos o deficitarias en vitamina E²⁰ y la INACTIVIDAD FÍSICA, causa principal de aproximadamente el 27% de la diabetes.²¹ Según diversos estudios, el sedentarismo, junto con un patrón de dieta poco saludable, son los principales factores que contribuyen a la mayor prevalencia de diabetes e hipertensión en la población urbana.²²

La actividad física de intensidad moderada reduce la incidencia de nuevos casos de DM2 (RR: 0,70; IC del 95 %: 0,58-0,84), independientemente de la presencia o ausencia de intolerancia a la glucosa.²³

- El TABACO es otro factor de riesgo a valorar. España sigue situándose a la cabeza de los países europeos con mayor número de fumadores (29% según un Eurobarómetro publicado en 2015). Se ha demostrado una mayor probabilidad de padecer alguna enfermedad cardiovascular en las personas diabéticas fumadoras. Además, el humo del tabaco reduce la sensibilidad a la insulina y la nicotina provoca el aumento de los niveles de algunas hormonas como las catecolaminas, que alteran la acción de la insulina, principalmente en personas con diabetes.²⁴

Factores de riesgo no modificables:

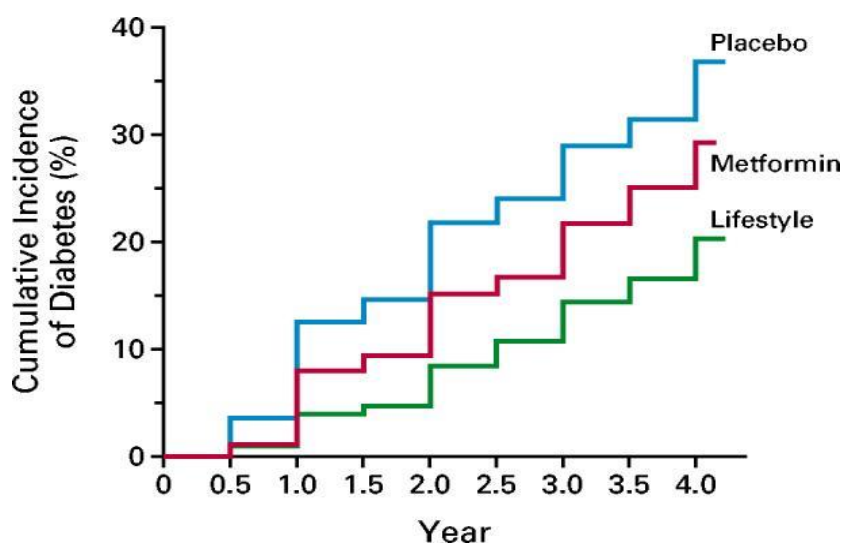
- **EDAD.** La prevalencia de DM2 aumenta significativamente con la edad, alcanzando el 10-15% en los mayores de 65 años y el 20% en los mayores de 80 años.¹⁰
- **RAZA/ETNIA.** El riesgo de desarrollar DM2 es menor en individuos de raza caucásica que en hispanos, asiáticos, negros y grupos nativos americanos.
- **ANTECEDENTE DE DM2 en un familiar de primer grado.** Los individuos con padre o madre con DM2 tienen entre dos y tres veces mayor riesgo de desarrollar la enfermedad.
- **ANTECEDENTE DE DM GESTACIONAL.** Estas tienen alrededor de 7,5 veces mayor riesgo de DM2 en comparación con las mujeres sin la condición.²⁵
- **SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO.** Este síndrome se ha asociado a alteraciones en la regulación de la glucosa en diferentes poblaciones, ya que produce disfunción de las células β del páncreas y resistencia a la insulina y está presente hasta en el 80% de las mujeres afectadas.²⁶ Un metaanálisis reveló aproximadamente tres veces mayor riesgo de DM gestacional en las mujeres con dicho síndrome, odds ratio de 2,94 (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 1,70-5,08).²⁵

Tratamiento no farmacológico: modificación del estilo de vida

Son los factores de riesgo modificables en los que me centraré al hablar de prevención.

Como ha demostrado el *Diabetes Prevention Program (DPP)*, el grupo de pacientes con una estricta modificación de su estilo de vida que recibieron asesoramiento individual intensivo redujeron el riesgo de desarrollar diabetes en un 58%. Estas medidas fueron especialmente eficaces en los participantes de 60 años o más, reduciendo su riesgo en un 71%.²⁷

Figura 1.- Porcentaje de Incidencia acumulada de Diabetes. ²⁷



En este estudio se diferencian tres grupos que recibieron placebo, metformina o cambios en el estilo de vida. Se observa que la incidencia acumulada de diabetes difiere significativamente entre los grupos siendo menor en los pacientes que siguen estrictamente un régimen de vida saludable (Fig.1)1.

- **Dieta sana y equilibrada:** el tratamiento médico nutricional es un componente esencial en el cuidado y el tratamiento global del paciente diabético. Su enfoque va más allá del control glucémico ya que durante las últimas décadas ha aumentado la evidencia científica del beneficio cardiovascular de las dietas ricas en verduras, frutas, legumbres y cereales integrales, que incluyen pescado, frutos secos y productos lácteos descremados. El modelo más característico es la dieta tradicional mediterránea, que ha demostrado su beneficio en la reducción de la mortalidad general y en la prevención de trastornos metabólicos relacionados con la obesidad y de la cardiopatía isquémica. Su potencial efecto beneficioso se basa en el elevado contenido de grasas monoinsaturadas (GM) y bajo en saturadas (GS), con una relación GM/GS de alrededor de 2. Durante los últimos años se ha publicado la relación de la dieta mediterránea con la mejoría del perfil lipídico sanguíneo, la disminución del riesgo de trombosis, la mejoría de la función endotelial y la resistencia a la insulina.¹⁰

Se recomienda la ingesta de hidratos de carbono en una proporción del 55-60% de las calorías totales, de los cuales el 45-50% se utilizarán en forma de hidratos de carbono complejos (almidón) y azúcares contenidos en las frutas naturales y en los vegetales. Proteínas en una proporción del 15-20% de las calorías. Las grasas no deben aportar

más de un 30-35% del aporte calórico y menos de 300 mg/día de colesterol (< 200 mg/día si hay SM). Es recomendable ingerir entre 20 y 30 g de fibra y 2 o 3 litros de agua diarios. A su vez existen ciertos alimentos que se recomienda restringir como las grasas saturadas, colesterol y azúcares simples.

Llevar una planificación semanal o mensual de los menús puede ayudar a mantener una dieta adecuada de forma más eficaz. Se aconseja tener en cuenta las preferencias de las personas con DM2 para establecer un plan alimentario personalizado que incorpore alimentos que sean de su agrado manteniendo los patrones dietéticos propios y que asegure la adherencia.¹⁰

- **Mantenerse físicamente activo:** se considera que el hábito sedentario es un importante factor de desarrollo del SM y DM2.¹⁰ El ejercicio físico es parte fundamental del tratamiento de los pacientes con DM2 o con riesgo de desarrollarla ya que actúa reduciendo las necesidades de insulina en ayunas y posprandiales y aumentando la sensibilidad a esta hormona en los tejidos.²⁸ Esto se consigue a través de varios mecanismos, entre los que destaca el desplazamiento de los receptores de la insulina hacia la superficie celular, la disminución de los lípidos en el músculo esquelético²⁹ y la mejoría de la hipertensión arterial.

Las recomendaciones de ejercicio físico diarias van a depender de las capacidades y grupos de edad y estas incluyen actividad física recreativa o de tiempo libre, transporte (por ejemplo, caminar, andar en bicicleta), ocupacional (trabajo), tareas domésticas, juegos, o ejercicio planeado, en el contexto de las actividades diarias, familiares y comunitarias. Debe realizarse ejercicio aeróbico moderado durante un mínimo de 30 minutos, 5 días por semana, o ejercicio intenso durante un mínimo de 20 minutos, 3 días por semana.³⁰ El metaanálisis de Umpierre et al. establece que los programas de ejercicio físico estructurados conllevan una reducción de hemoglobina glucosilada (HbA1c) promedio del 0,67 %. El ejercicio de carácter aeróbico da lugar a un efecto mayor, de manera que la reducción de HbA1c es del 0,73 % en comparación con el 0,57 % para el entrenamiento de resistencia muscular.²⁵

En los últimos años ha aumentado mucho la obesidad infantojuvenil, siendo la prevalencia en España de un 13,9%. La persistencia de esta hasta la edad adulta aumenta significativamente el riesgo de padecer diabetes,³¹ por ello se deben promover programas para la actividad física y proporcionar a las escuelas espacios y servicios

apropiados para que los estudiantes puedan dedicar su tiempo activamente.

- **Control de la glucosa:** en el caso de las personas con diabetes, un autocontrol habitual es fundamental ya que reduce el riesgo de complicaciones. En aquellos que no tienen diabetes diagnosticada, sería recomendable hacerse controles periódicos a partir de cierta edad.
- **Seguir las indicaciones del personal médico:** el enfoque centrado en el paciente, dirigiendo los objetivos a las necesidades individuales de la persona diabética mejora los conocimientos y actitudes ante la DM. Como demuestra un estudio de la *Cochrane*, una educación sanitaria adecuada a los factores culturales tiene efectos a corto y medio plazo sobre el control glucémico, el conocimiento de la DM y los estilos de vida saludables. Esta revisión realizada con pacientes con un nivel inicial de HbA1c elevado, sugiere que aquellos individuos que reciben una atención educacional individualizada mejoran más la glucemia en comparación con aquellos que no reciben ningún apoyo educacional.

Las **estrategias de prevención** deben estar orientadas a:

- Educar para la salud, mejorando la comprensión y aceptación de la necesidad de integrar la actividad física en la vida cotidiana.
- Velar porque las políticas y planes nacionales contra la diabetes se presupuesten, financien y apliquen en su totalidad.
- Dar prioridad a las medidas para prevenir el sobrepeso y la obesidad que traten de influir antes del nacimiento y durante la primera infancia.
- Aplicar políticas y programas para fomentar ciertas actitudes como la lactancia materna y el consumo de alimentos saludables.
- Crear entornos sociales y urbanísticos que apoyen la práctica de actividad física.
- Fortalecer la respuesta de los sistemas de salud a las enfermedades no transmisibles, centrándonos en la diabetes, en particular en el ámbito de la atención primaria.
- Generar y difundir ampliamente los nuevos conocimientos sobre la diabetes y su impacto económico en los diferentes países, aumentando la concienciación sobre todo en poblaciones vulnerables.
- Aplicar directrices y protocolos para mejorar el diagnóstico y la gestión de la diabetes en la atención primaria garantizando un acceso equitativo a las

tecnologías necesarias.

- Procurar que medicamentos esenciales como la insulina humana estén disponibles y al alcance de todos los que lo necesiten.

Cuando las pautas higiénico-dietéticas no son suficientes, se debe recurrir a fármacos que actúen sobre la diana de la resistencia insulínica. El **tratamiento farmacológico** hipoglucemiante con fármacos ya establecidos desde hace años (metformina, sulfonilureas, meglitinidas, PPAR- γ agonistas, inhibidores de la alfa-glucosidasa e insulina) tienen algunos efectos indeseables que limitan sus efectos beneficiosos: aumento de peso, riesgo de hipoglucemias, escasa o nula protección cardiovascular, disminución de la función de las células β -pancreáticas y la pérdida de eficacia con el tiempo. Por ello nuevos tratamientos han aparecido o están en fase de investigación con la intención de cubrir las deficiencias de los regímenes clásicos.

1. Fármacos reguladores del efecto incretina:

ANÁLOGOS DEL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN TIPO 1 (GLP-1):

Son fármacos con acción GLP-1 que estimulan los receptores GLP-1R aumentando la secreción de insulina en respuesta a la ingesta oral de nutrientes. Producen un efecto hipoglucemiante no acompañado de aumento significativo de hipoglucemias ya que se trata de una secreción glucosa-dependiente. A su vez tienen un efecto protector cardiovascular, con aumento de la utilización de glucosa por las células cardíacas, producen disminución de la presión arterial sistólica y diastólica y mejoran el perfil lipídico ya que disminuyen los valores plasmáticos de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y triglicéridos y aumentando el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL). Además reducen la secreción postprandial de glucagón, incrementan la sensación de saciedad reduciendo la ingesta de alimentos y reducen el peso corporal.³² (Tabla 2)

Actualmente están comercializados: Exenatida (Bydureon®), Liraglutida (Victoza®), Lixisenatida (Lyxumic®).

INHIBIDORES DE DIPEPTIDIL PEPTIDASAS TIPO 4 (iDPP-4):

Son fármacos de administración oral, que aumentan la disponibilidad y la acción del GLP-1 endógeno mediante la inhibición de la dipeptidil-peptidasa 4 (enzima encargada de la degradación de las incretinas). Los iDPP-4 reducen la glucemia basal y postprandial y los valores de la hemoglobina glicosilada, pero no tienen ningún efecto sobre el peso. Entre los diferentes iDPP-4 hay diferencias en la dosis, selectividad, metabolismo y efectos adversos y pueden administrarse como monoterapia o combinados.

Algunos ejemplos: Sitagliptina (Tesavel®, Januvia®), Linagliptina (Trajenta®), Vildagliptina (Galvus®), Saxagliptina (Onglyza®), Alogliptina (Nesina®); y en combinación se puede encontrar Vildagliptina + metformina (Eucreas®), Sitagliptina + metformina (Efficib®).

2. Fármacos inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2):

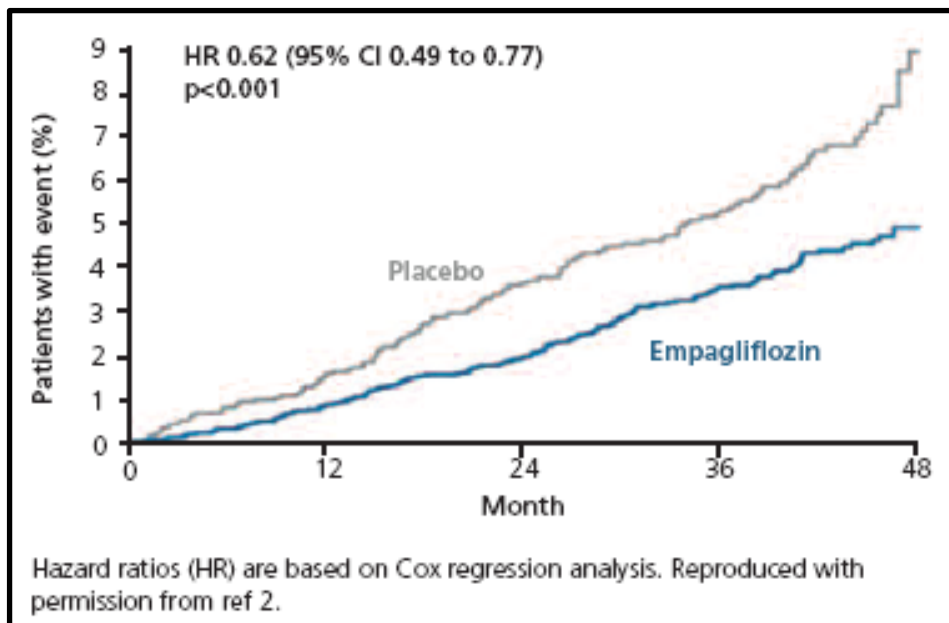
El riñón participa en la homeostasis de la glucosa fundamentalmente con la producción de esta (gluconeogénesis) y con la reabsorción tubular de la glucosa filtrada en el glomérulo. En un sujeto con valores de glucemia normal, se filtran al día 180 g de glucosa por los glomérulos, cantidad que se reabsorbe casi totalmente en su mayor parte a través de SGLT2 en el segmento S1 del tubo proximal. Los fármacos inhibidores de SGLT2 aumentan la excreción renal de glucosa y por tanto disminuyen los valores plasmáticos de ésta, con bajo riesgo de hipoglucemia ya que su inhibición es completamente independiente de la secreción de insulina. También promueven la pérdida de peso al aumentar la glucosuria. Estudios en modelos experimentales han demostrado que la inducción de glucosuria revierte la glucotoxicidad, restaura la normoglucemia, y mejora el funcionamiento de la célula beta y la sensibilidad a la insulina.³³ (Tabla 2)

Tabla 2.- Ventajas e inconvenientes de los Análogos del GLP-1 y ISGLT2

Grupo Farmacológico	Ventajas	Inconvenientes
Análogos del GLP-1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eficacia ▪ Ausencia de hipoglucemia ▪ Reducción de peso ▪ Disminución presión arterial ▪ Aumentan la saciedad 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Efectos secundarios digestivos ▪ Inyectables ▪ Precio muy elevado ▪ Hiperplasia de células C ▪ Algunos casos pancreatitis, IRA ▪ Contraindicaciones generales ▪ España: Visado de inspección IMC>30Kg/m²
ISGLT2	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eficacia ▪ Vía oral ▪ Reducción de peso ▪ Reducción de presión arterial ▪ Bajo riesgo de hipoglucemias 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Infecciones del tracto urinario ▪ Infecciones micóticas genitales ▪ Diuresis osmótica: poliuria ▪ Contraindicaciones generales

Algunos de estos fármacos son fármacos son la dapaglifozina (Forxiga®), la canaglifozina (Invokana®) y la **empaglifozina (Jardiance®)**. Esta última ha supuesto una revolución en la terapéutica de la DM2 ya que acumula una ventaja más; es el primer antidiabético oral que, según los resultados del estudio clínico **EMPA-REG OUTCOME®** ha demostrado reducir significativamente la mortalidad causada por enfermedad cardiovascular (reducción de un 38%), la mortalidad total (reducción del 32%) y las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (reducción del 35%) en personas con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida.³⁴ (Fig. 2)

Figura 2.- Incidencia acumulada de muertes por causas cardiovasculares en el grupo tratado con empagliflozina versus el grupo tratado con placebo en el estudio EMPA-REG-OUTCOME®.³⁴



Como hemos visto hasta ahora la medida más eficaz para reducir la prevalencia de DM2 y la enfermedad cardiovascular derivada de ella es el control adecuado del peso corporal⁶, por ello se están investigando nuevas dianas terapéuticas que traten LA DIABETES Y LA OBESIDAD ASOCIADA:

1. Inhibidores de la diacilglicerol-aciltransferasa: La acetil-CoA diacilglicerol-aciltransferasa-1 (DGAT-1) cataliza el paso final en la síntesis de triglicéridos, por tanto los inhibidores de DGAT-1 pueden dar muy buenos resultados en la pérdida ponderal de grasa corporal e incremento de consumo energético. No van a producir cambios significativos en la glucemia pero reducen la insulinemia mejorando la sensibilidad a la insulina.

2. Agonistas duales del péptido similar al glucagón tipo 1/glucagón: Péptidos híbridos con parte de la secuencia de agonistas del GLP-1R y parte del glucagón, que se unen y bloquean el receptor de este. Este grupo busca los efectos de los análogos de GLP-1 con bloqueo del receptor de glucagón; aumenta las concentraciones plasmáticas de glucagón sin asociarse a efectos secundarios. La infusión de estos en los seres

humanos tiene efecto hipoglucemiante, retrasa el vaciamiento gástrico, reduce la secreción pancreática exocrina y disminuye la ingesta de alimentos. Además, la administración subcutánea disminuye el peso corporal en individuos con sobrepeso y obesos. Entre los péptidos de este grupo están diaminopurina dioxolano pegilado y oxintomodulina.³⁵

CONCLUSIONES:

La diabetes mellitus (DM) es una de las enfermedades crónicas y sistémicas más frecuentes en nuestro medio y su importancia radica tanto en las complicaciones vasculares que provoca en quien la padece como en los trastornos que origina en la calidad de vida. La carga de morbilidad de esta enfermedad está aumentando en todo el mundo, sus causas son complejas, pero en gran parte están relacionadas con los cambios en el estilo de vida, el rápido aumento del sobrepeso y la inactividad física.

Debido a la prevalencia y la incidencia tan elevada de DM2 y SM, así como las grandes posibilidades que tienen estos pacientes para presentar eventos cardiovasculares, es de vital importancia el diagnóstico precoz, tratamiento y exámenes periódicos para prevenir y tratar sus complicaciones.

La evidencia actual ha demostrado que un diagnóstico precoz para las personas con alto riesgo de desarrollar DM2 seguido de una intervención intensiva en el estilo de vida tiene grandes beneficios. Por lo tanto, el uso de herramientas que permitan identificar a personas en riesgo de padecer la enfermedad en los próximos años es una labor crucial y rentable.

Es necesario establecer políticas y prácticas aplicables a todas las poblaciones y en entornos específicos (escuelas, hogar, lugar de trabajo) que contribuyan a la buena salud de todos, independientemente de si tienen o no diabetes, como practicar ejercicio físico regularmente, mantener una alimentación sana, evitar hábitos perjudiciales como la ingesta de alcohol y el uso de tabaco y controlar la tensión arterial y los lípidos. Las primeras etapas de la vida, cuando se forman los hábitos alimentarios y de práctica de ejercicio nos ofrecen una oportunidad idónea de intervención.

Respecto a los nuevos fármacos ya comercializados basados en el efecto incretina y los inhibidores de SGLT-2, se ha demostrado que juegan un papel muy interesante ya que corrigen los defectos fisiopatológicos de la DM2, tienen una potencia hipoglucemiante similar a la de los tratamientos ya establecidos de segunda línea y tienen efectos beneficiosos en términos de pérdida o no ganancia de peso. Hacen falta ensayos a largo plazo para determinar su posible beneficio a nivel cardiovascular.

Desde la Oficina de Farmacia, como profesionales de la salud y especialistas en el medicamento, podemos ofrecer un punto de apoyo fomentando todos los hábitos saludables y ayudando al paciente a mantenerlos con consejos prácticos y sencillos. Sería recomendable mejorar el acceso a la información de los medicamentos facilitando la adherencia del paciente al tratamiento y dando una atención personalizada.

BIBLIOGRAFIA:

1. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus.1999. Pags1-18.
2. Sociedad Española de Diabetes. Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas. Fondo Europeo de Desarrollo Regional. Estudio Diabet.es. 2011.Disponible en: <http://www.adc.cat/not/not-271.pdf>
3. Juan F. Ascaso. Hospital Clínico Universitario de Valencia-INCLIVA, Departamento de Medicina, Universitat de València, Valencia, España. Centro de Investigación Biológica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas. (CIBERDEM),. ELSEVIER: Diabetes mellitus tipo 2: nuevos tratamientos.2014.
4. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la diabetes, Ginebra, 2016.
5. Paul Z. Zimmet, Daniel J. McCarty, Maximilian P. de Courten. International Diabetes Institute, a WHO Collaborating Center for the Epidemiology of Diabetes Mellitus and Health Promotion for Non-communicable Disease Control, Caulfield, Australia.EL SEVIER: JOURNAL OF DIABETES AND ITS COMPLICATIONS: The global epidemiology of non-insulin-dependent diabetes mellitus and the metabolic syndrome.1997.
6. Ángel Sánchez Rodríguez. Coordinador del Grupo de Trabajo de Diabetes y Obesidad. Sociedad Española De Medicina Interna. Protocolos Diabetes mellitus tipo 2. Capítulos V y VI. 2010.
7. Ministerio de Sanidad y Consumo. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN EL SNS. Edita: Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco c/ Donostia-San Sebastián, 1 - 01010 Vitoria-Gasteiz. 2008. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_429_Diabetes_2_Osteba_compl.pdf
8. <https://medlineplus.gov/spanish/metabolicsyndrome.html>
9. Texas Heart Institute. Síndrome metabólico. 2016. Disponible en: http://www.texasheart.org/HIC/Topics_Esp/Cond/metabolic_sp.cfm
10. Fernando Garza Benito , Ignacio J Ferreira Montero , Alfonso del Río Ligorit. Servicio de Cardiología. Hospital Royo Villanova. Zaragoza. España. Prevención y tratamiento del síndrome metabólico.Revista Española de Cardiología.Supl. 2005;5(D):46-52 - Vol. 5 Núm.Supl.D DOI: 10.1157/13083448.
11. Lorenzo C1, Okoloise M, Williams K, Stern MP, Haffner SM. San Antonio Heart Study. Division of Clinical Epidemiology, University of Texas Health Science Center.

The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes: the San Antonio heart study. PubMed. 2013.

12. Gimeno Orna JA et al. Influencia del síndrome metabólico en el riesgo cardiovascular de pacientes con diabetes tipo 2. Rev Esp Cardiol. 2004;57:507 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15225497>
13. Enrique González Sarmiento, et al. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid. Valladolid. España. Grupo de Investigación Cardiovascular. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza. España. Síndrome metabólico y diabetes mellitus. Revista Española de Cardiología Supl. 2005;5(D):30-7 - Vol. 5 Núm.Supl.D DOI: 10.1157/13083446.
14. Paulweber B, Valensi P, Lindstrom J, Lalic NM, Greaves CJ, McKee M, et al. A European evidence based guideline for the prevention of type 2 diabetes. PubMed. Horm Metab Res 2010; 42(Suppl 1):S3-36.)
15. American Diabetes Association. Diabetes Care 2010 Jan; 33(Supplement 1): S62-S69. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus
16. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care. 2005; 28 Suppl 1:S4-36.
17. Mota, M. A. O., Larrañaga, F. E., Morales, H. R., Trejo, J. A., & Velázquez, E. G. (2003). Guía clínica para el diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social, 41(s1), 27-46.
18. Williamson DF, Thomson TJ, Milchard T, Flanders D, Pamuk E, Biers T. Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes.2000.
19. Dr.M.Lopez de la Torre Casares. S. Endocrinología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. Diabetes mellitus tipo 2 y obesidad. Pags1-6.
Disponible en: <http://www.elendocrino.com/linked/Archivos%20profesionales/ObesidadDM.pdf>
20. Michael C. Latham. Profesor de nutrición internacional.Universidad de Cornell, Ithaca, Nueva York, Estados Unidos. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). Nutrición humana en el mundo en desarrollo. Enfermedades crónicas con implicaciones nutricionales. Capítulo 23.2002.
21. World Health Organization. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. In: Fifty-seventh World Health Assembly, Geneva, 17–22 May 2004.
Disponible en: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/pa/es/>
22. M.V. Hospital for Diabetes and Prof. M. Viswanathan Diabetes Research Centre, Chennai, Tamil Nadu. Prevalence of Risk Factors of Diabetes Among Urban Poor South Indian Population. 2015.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27608689>

23. McCulloch DK, Robertson RP. Risk factors for type 2 diabetes mellitus. UpToDate. 2016. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/risk-factors-for-type-2-diabetes-mellitus>
24. Targher G, et al. Cigarette smoking and insulin resistance in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 1996; 82: 3619-24. PubMed
25. Dr. Patxi Ezkurra Loiola, et al. Guía de actualización en Diabetes Mellitus tipo 2. ¿Cuáles son los factores de riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2? Pregunta 3. Pág 24. ¿Cuáles son los efectos del ejercicio físico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2? Pág 52. Fecha de actualización: Junio de 2015
26. Facio-Lince García, A., Pérez-Palacio, M. I., Molina-Valencia, J. L., y Martínez-Sánchez, L. M. (2015). Síndrome de ovario poliquístico y complicaciones metabólicas: más allá del exceso de andrógenos. Revista chilena de obstetricia y ginecología, 80(6), 515-519.
27. Knowler WC, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. New England Journal of Medicine. 2002 Feb 7;346(6):393-403.Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin.
28. American Diabetes Association. Physical activity/exercise and diabetes mellitus. Diabetes Care. 2003.
29. Consenso del Grupo de Trabajo: Resistencia a la Insulina de la Sociedad Española de Diabetes. La resistencia a la insulina y su implicación en múltiples factores de riesgo asociados a diabetes mellitus tipo 2. Med Clin (Barc). 2002;119:458-63.)
30. Bayego, E. S., Vila, G. S., & Martínez, I. S. (2012). ELSEVIER. Prescripción de ejercicio físico: indicaciones, posología y efectos adversos. Medicina clínica, 138(1), 18-24.
31. Bartrina, J. A., Rodrigo, C. P., Barba, L. R., & Majem, L. S. (2005). Epidemiología y factores determinantes de la obesidad infantil y juvenil en España. Revista pediatria de atención primaria, 7(Suplemento 1), S13-20.)
32. López-Jaramillo, P., Velandia, C., Castillo, G., Sánchez, T., & Álvarez, J. (2013). Análogos de incretina e inhibidores de la DPP-4: ¿Qué papel desempeñan en la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares? Revista Colombiana de Cardiología. pags 291-297
33. G. Pérez López, O. González Albarrán, M. Cano Megías. Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors (SGLT2): from familial renal glycosuria to the treatment of type 2 diabetes mellitus. 2010.

34. Sociedad Española de Cardiología. Sección de Riesgo Vascular y Rehabilitación Cardíaca. Estudio EMPA-REG-OUTCOME. Publicado: 26 Noviembre 2015. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24943000>.
35. Mendioza-Contreras, J. R., & García-Álvarez, J. (2012). Mecanismos neuroendocrinos de la cirugía metabólica en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Hosp Jua Mex*, 79(3).